

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Symbioflor 2 (batteri *Escherichia coli* (cellule e autolisato)) e denominazioni associate (Symbioflor 2) sono un probiotico contenente batteri *Escherichia coli* viventi, che esistono nella normale flora intestinale degli esseri umani. Symbioflor 2 è composto da 10 isolati diversi di *Escherichia coli* i quali sono in parte autolisi e in parte presentati sotto forma di batteri viventi. Symbioflor 2 è disponibile nell'Unione europea (UE) in Austria (AT), Germania (DE) e Ungheria (HU) come medicinale non soggetto a prescrizione o da banco (OTC). Symbioflor 2 è commercializzato in Germania a partire dal 1954 e in Austria dal 1975.

Symbioflor 2 è attualmente utilizzato per le indicazioni:

- Regolazione del sistema immunitario, patologie gastrointestinali, sindrome dell'intestino irritabile (DE).
- Disturbi funzionali del tratto gastrointestinale e sindrome dell'intestino irritabile (colon irritabile) (AT).
- Per la regolazione del sistema immunitario (immunoregolazione): disturbi funzionali dell'apparato gastrointestinale (HU).

Le autorizzazioni all'immissione in commercio sono state concesse in Austria e in Ungheria (HU) rispettivamente nel 2000 (rinnovata il 12 febbraio 2014) e nel 2003. In Germania, dato che Symbioflor 2 è stato immesso sul mercato prima dell'entrata in vigore della normativa tedesca sui farmaci nel 1978, Symbioflor 2 ha dovuto sottostare alla procedura di rinnovo ai sensi del § 105 della normativa tedesca sui farmaci al fine di ottenere la conformità dell'autorizzazione in Germania alla legislazione dell'Unione.

Nel 2005, sulla base della valutazione delle prove disponibili all'epoca nelle indicazioni richieste ("disturbi gastrointestinali funzionali", "sindrome dell'intestino irritabile"), la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata rifiutata dall'autorità nazionale competente della Germania in quanto non era stato stabilito in modo adeguato un rapporto rischi/benefici positivo. In seguito al rifiuto della domanda, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha richiesto che fosse rilasciata un'autorizzazione nazionale tedesca all'immissione in commercio sulla base del fatto che era già stata concessa un'autorizzazione in un altro paese dell'Unione europea (Austria).

Il 30 marzo 2016, la Germania ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, chiedendo al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di valutare il rapporto rischi/benefici di Symbioflor 2 nelle indicazioni richieste ("disturbi gastrointestinali funzionali", "sindrome dell'intestino irritabile") e di emettere un parere sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Nell'ambito di questa procedura di deferimento sono stati presentati due rapporti a sostegno dell'indicazione richiesta nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile (IBS):

- Una rianalisi del 2005 di uno studio del 1988 dal titolo "Efficacy and tolerability of Symbioflor2: A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial in 298 patients with irritable bowel syndrome treated continuously for 8 weeks with Symbioflor 2 (clinical phase IV). Supplementary Integrated Clinical Study Report Final PAZ 9527-5-S2" (Efficacia e tollerabilità di Symbioflor2: uno studio randomizzato, multicentrico, a doppio cieco e controllato con placebo su 298 pazienti con sindrome dell'intestino irritabile trattati continuativamente per 8 settimane con Symbioflor 2 (fase clinica IV). Rapporto finale supplementare dello studio clinico integrato PAZ 9527-5-S2), dello studio condotto nel 1988 in Germania dal titolo "Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 -

Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro Gastroenterol, 1993" (studio S2)", e

- uno studio osservazionale, non interventistico su 203 bambini e adolescenti condotto tra il 2007 e il 2008 in Germania dal titolo "Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome" (Efficacia e tollerabilità di Symbioflor 2 in bambini con sindrome dell'intestino irritabile).

Non è stato presentato alcuno studio a supporto dell'indicazione nel trattamento di disturbi gastrointestinali funzionali.

Inoltre, il 13 gennaio 2017 è stato convocato un gruppo di esperti ad hoc, a cui il CHMP ha richiesto di fornire un riscontro da parte degli esperti nel trattamento della IBS su questioni specifiche riguardanti il ruolo terapeutico di Symbioflor 2.

Indicazione nel trattamento di disturbi gastrointestinali funzionali.

"Disturbi gastrointestinali funzionali" definisce un gruppo eterogeneo di singole malattie, che vanno dai disturbi funzionali esofagei, gastrici, intestinali, biliari, pancreatici alle patologie anorettali funzionali, con un'ampia serie di diverse fisiopatologie ed entità sintomatiche sottostanti che richiedono modalità di trattamento differenti. Oltre ai dati relativi alla IBS, non sono disponibili studi clinici controllati o non controllati o dati di letteratura per valutare l'efficacia e la sicurezza di Symbioflor 2 nel trattamento di tali disturbi. Data l'eterogeneità della patologia e l'assenza di dati, il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare elementi di prova a sostegno di questa indicazione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha fornito tali dati e ha deciso di ritirare questa indicazione. Il CHMP ha preso atto della cancellazione dell'indicazione "disturbi gastrointestinali funzionali" durante questa procedura.

Indicazione nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile

La IBS è una malattia altamente diffusa e una condizione cronica che necessita di una gestione a lungo termine. Non è mortale, ma può avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti. Mentre non si può generalmente affermare che i probiotici siano efficaci o non efficaci nel trattamento della IBS, sembra che determinate specie o ceppi probiotici possano essere potenzialmente efficaci per sintomi specifici della malattia. Quale specie e quali ceppi apportino più benefici deve essere determinato singolarmente caso per caso, e il meccanismo d'azione dei probiotici rimane speculativo.

Le valutazioni presentate nel rapporto dello studio S2 (1989), basate su un endpoint primario di "valutazione globale" dell'efficacia da parte dello sperimentatore al termine della sperimentazione, hanno dimostrato che Symbioflor 2 somministrato per un periodo di 8 settimane ha ottenuto risultati migliori rispetto al placebo per quanto riguarda la maggior parte degli endpoint valutati. Nel complesso, le valutazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno indicato che la diminuzione del punteggio dei sintomi era più importante nel braccio Symbioflor 2 che in quello placebo.

Nel rapporto di riesame dello studio S2 (2005), gli endpoint sono stati ridefiniti, combinando i parametri di una valutazione centrata sul paziente dei sintomi spontanei con endpoint basati sull'esame obiettivo da parte del medico. Gli endpoint primari di nuova definizione in questo riesame sono stati valutati con una metodologia statistica adeguata e sono stati rigorosi per quanto riguarda il successo del trattamento, in quanto solo i pazienti completamente privi di sintomi sono stati considerati come "responsivi". Le analisi hanno mostrato una significativa superiorità statistica del trattamento attivo rispetto al placebo in quasi tutti gli endpoint valutati. I risultati sono stati coerenti in tutti i sottogruppi di età e di genere.

Il CHMP ha inoltre osservato che i risultati dello studio osservazionale in bambini di età superiore ai 4 anni affetti da IBS hanno suggerito una possibile efficacia di Symbioflor 2.

Sebbene lo studio S2 sia stato condotto prima dell'entrata in vigore delle prescrizioni dell'attuale linea guida sulla IBS "Linee guida sulla valutazione dei medicinali per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile" (CPMP/EWP/785/97) o del precedente punto del CHMP da prendere in considerazione in merito alla IBS, il protocollo originale dello studio S2 non ha definito un endpoint primario né ha previsto un'analisi statistica. La valutazione dei risultati è stata descrittiva e dunque non ha consentito di stabilire se le differenze in termini di efficacia tra Symbioflor 2 e il placebo fossero statisticamente diverse e clinicamente significative. Potrebbero essere stati introdotti ulteriori errori sistematici tramite varie altre carenze riscontrate nella conduzione dello studio S2, incluso il fatto che l'endpoint si fondava unicamente sul punteggio dello sperimentatore su base settimanale piuttosto che sul un'autovalutazione da parte del paziente più ravvicinata alla somministrazione di Symbioflor 2. In assenza di una fase di run-in e di criteri specifici di inclusione, non vi è stata altresì sufficiente garanzia che la popolazione dei pazienti soffrisse di IBS. Inoltre, il CHMP era del parere che l'adeguatezza di un criterio di valutazione globale definito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la valutazione dell'efficacia di Symbioflor 2 nel trattamento della IBS fosse discutibile rispetto alla specifica valutazione, meglio misurabile e meno soggettiva, dei cambiamenti nelle anomalie e nel dolore correlati alle feci.

Sebbene i risultati dello studio S2 evidenzino una possibile efficacia di Symbioflor 2 nel trattamento della IBS, è stata osservata una grande e inspiegata eterogeneità tra i centri in termini di effetto del trattamento e tasso di risposta. Mentre diversi centri non hanno segnalato alcun paziente responsivo, i risultati complessivi sono stati guidati da un solo centro. Se si esclude tale centro, è stato osservato un effetto legato al centro statisticamente significativo e la significatività statistica è stata persa per entrambe le variabili co-primarie, nonché per l'endpoint di valutazione globale del medico. Inoltre, possibili irregolarità nella conduzione dello studio hanno messo in dubbio l'integrità dei dati: ad esempio, per due centri, le visite per tutti i pazienti, tranne uno, si sono verificate in conformità del protocollo dello studio nell'intervallo esatto per tutta la durata dello studio, essendo una delle date una festività nazionale. I dati di origine, tuttavia, non sono più disponibili.

Nel 2005, invece di condurre un nuovo studio in linea con la "Note for guidance on statistical principles for clinical trials" (Nota esplicativa sui principi statistici per le sperimentazioni cliniche)(CPMP/ICH/363/96) allora in vigore, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha deciso di eseguire un riesame post hoc dello studio S2, stabilendo la definizione dell'ipotesi primaria, il corrispondente piano di valutazione e i metodi di analisi statistica in piena conoscenza dei risultati. Una tale rianalisi con piena cognizione dei risultati comporta il rischio di introdurre errori sistematici che possono compromettere l'integrità di uno studio.

Il CHMP ha pertanto concluso che non poteva essere esclusa la possibilità che errori sistematici significativi avessero compromesso la validità dei risultati di questo studio. Inoltre, il CHMP ha osservato che i dati generati nello studio S2 non hanno determinato l'efficacia a lungo termine di Symbioflor 2 oltre le 8 settimane di trattamento.

Infine, il valore di uno studio osservazionale in bambini e adolescenti per dimostrare l'efficacia del prodotto in questa popolazione di pazienti è limitato. I dati non sono stati controllati e non hanno pertanto chiarito il contributo di fluttuazioni spontanee dei sintomi di IBS o una risposta placebo nella valutazione del rapporto rischi/benefici di Symbioflor 2. La prova dell'efficacia di Symbioflor 2 in questa popolazione di pazienti avrebbe richiesto uno studio prospettico, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo, in conformità alla linea guida CPMP/EWP/785/97 in vigore al momento della conduzione dello studio. Il CHMP ha concluso che questo studio non può essere considerato come un adeguato sostegno di un'indicazione per Symbioflor 2 in questa fascia di età. In assenza di dati pertinenti presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in considerazione delle incertezze sulla prova dell'efficacia nello studio S2, il CHMP ha concluso che questi risultati non possono essere

estrapolati dagli adulti e applicati a bambini o adolescenti. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato modificato per riportare il fatto che l'efficacia nei bambini non è stata stabilita.

In sintesi, in assenza di una valida valutazione statistica e tenuto conto del rischio di errori sistematici e della carenza di elementi che contribuiscano a sostenere la robustezza e la forza dei risultati (essendo l'evidenza basata su un singolo studio cardine), il CHMP non è stato in grado di trarre con sicurezza una conclusione per quanto riguarda l'efficacia di Symbioflor 2 nella IBS o in un sottotipo di IBS. Sulla base di questa premessa e considerando l'assenza di nuovi dati dall'iniziale autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ha ritenuto necessarie modifiche alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) al fine di includere le informazioni di questa revisione. Inoltre, il CHMP ha chiesto che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettui uno studio di efficacia post-approvazione multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, ben progettato e di potenza statistica sufficiente, che consenta di analizzare la sottopopolazione pertinente al fine di valutare l'efficacia di Symbioflor 2 nel trattamento della IBS in generale rispetto a sottotipi della malattia, quali IBS C e IBS D, genere, gravità della malattia, e affrontare la sostenibilità dell'efficacia per confermare l'efficacia di Symbioflor 2 nella IBS.

Nel programma di sviluppo clinico, sono state segnalate rispettivamente 50 reazioni avverse al farmaco nel gruppo trattato con Symbioflor 2 e 44 nel gruppo con placebo per lo studio S2 su 79 pazienti. Gli eventi avversi erano generalmente di natura benigna e per lo più limitati al tratto gastrointestinale (come dolore addominale e nausea) o correlati al verificarsi di efflorescenze cutanee. Questo profilo di sicurezza relativamente benigno è stato confermato dai dati post-immissione in commercio.

Non sono stati segnalati eventi avversi nello studio osservazionale condotto su bambini e adolescenti. Il CHMP era del parere che in questo studio ci si sarebbe dovuti attendere la segnalazione di un numero significativo di eventi avversi a causa della malattia sottostante, indipendentemente dal profilo di sicurezza di Symbioflor 2. Questo studio non può quindi essere considerato come un contributo all'ulteriore determinazione del profilo di sicurezza di Symbioflor 2.

Il CHMP ha osservato che nel programma di sviluppo clinico non erano disponibili dati per il trattamento oltre le 8 settimane. Dall'esperienza post-immissione in commercio, solo 18 reazioni avverse sono state segnalate a Eudravigilance per Symbioflor 2, riguardanti il trattamento della IBS e di altri disturbi gastrointestinali funzionali, nonostante un'esposizione significativa per diversi decenni di commercializzazione e il sistema di farmacovigilanza posto in essere dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sin dall'inizio del 2000. Infine, il CHMP ha osservato che il numero totale di segnalazioni è stato basso e, come da effetto Weber, è probabile che nel corso del tempo si verifichi un calo nella segnalazione di eventi avversi. Sarà quindi improbabile che i dati post-immissione in commercio forniscano ulteriori informazioni significative sul profilo di sicurezza di Symbioflor 2 nel trattamento della IBS. In linea generale, il CHMP era del parere che, sebbene la segnalazione possa essere stata subottimale e permangano incertezze per quanto riguarda la natura e la frequenza degli eventi avversi che si verificano con Symbioflor 2 al fine di caratterizzarne in modo completo il profilo di sicurezza e in particolare quello a lungo termine, l'analisi dei dati di sicurezza non abbia destato particolari preoccupazioni. Occorre, tuttavia, considerare i rischi indiretti associati all'assunzione di un medicinale potenzialmente inefficace per la IBS in relazione alla persistente compromissione della qualità della vita e alle conseguenze potenziali relative al comportamento correlato al lavoro e alla ricerca di assistenza sanitaria.

Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di modificare le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) al fine di includere le informazioni di questa revisione e ha concluso che, tenuto conto della sua lunga presenza sul mercato con limitate segnalazioni di reazioni avverse al farmaco, è generalmente previsto che il profilo di sicurezza di Symbioflor 2 sia benigno.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che,

- il CHMP ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per Symbioflor 2 (batteri *Escherichia coli* (cellule e autolisato)) e denominazioni associate (Symbioflor 2);
- il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi clinici, letteratura pubblicata, esperienze post-immissione in commercio, incluse repliche e comunicazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto, in merito all'efficacia e alla sicurezza di Symbioflor 2 nelle indicazioni proposte e ha anche ricercato il punto di vista del gruppo di esperti ad hoc su Symbioflor 2;
- il CHMP ha ritenuto che "disturbi gastrointestinali funzionali" costituisca un gruppo eterogeneo di singole malattie con un'ampia serie di diverse fisiopatologie e sintomi sottostanti che richiedono modalità di trattamento differenti. Il CHMP ha riconosciuto la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eliminare questa indicazione in quanto, in assenza di dati di sostegno al trattamento dei disturbi gastrointestinali funzionali, non è stato possibile determinare un rapporto rischi/benefici positivo di Symbioflor 2;
- il CHMP era del parere che, sebbene i risultati dello studio S2 sembrassero suggerire una possibile efficacia di Symbioflor 2 nella IBS in pazienti adulti, non si potesse escludere la possibilità che fossero stati introdotti errori sistematici significativi, compromettendo così la validità dei risultati. Inoltre, in assenza di valutazioni statistiche valide e tenuto conto della carenza di elementi che contribuiscano a sostenere la robustezza e la forza dei risultati, il CHMP non è stato in grado né di trarre conclusioni affidabili per quanto riguarda l'efficacia di Symbioflor 2 né di stabilire se Symbioflor 2 sia efficace nella IBS in generale o in qualsiasi sottotipo di IBS. Tuttavia, il CHMP ha concluso che non vi fossero nuovi elementi per motivare una modifica del rapporto rischi/benefici stabilito sin dall'iniziale autorizzazione all'immissione in commercio per Symbioflor 2 in pazienti adulti per il trattamento della IBS;
- il CHMP ha inoltre osservato che i risultati dello studio osservazionale in bambini di età superiore ai 4 anni affetti da IBS hanno suggerito una possibile efficacia di Symbioflor 2. I dati, tuttavia, non sono stati controllati. Il valore di uno studio osservazionale per dimostrare l'efficacia del prodotto in questa popolazione di pazienti è limitato e, pertanto, il CHMP ha concluso che tale studio non possa essere considerato come un adeguato sostegno dell'efficacia di Symbioflor 2 in questa fascia di età. In assenza di dati pertinenti presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno dell'uso pediatrico e in considerazione delle incertezze sul rapporto rischi/benefici nello studio S2 condotto esclusivamente su pazienti adulti, il CHMP ha concluso che l'estrapolazione dei risultati dagli adulti ai bambini o agli adolescenti non fosse giustificata. A questo proposito, il riassunto delle caratteristiche del prodotto è modificato per riportare il fatto che l'efficacia nei bambini non è stata stabilita;
- riconoscendo le limitazioni del profilo di efficacia stabilito per Symbioflor 2, il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre uno studio di efficacia post-approvazione multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, ben progettato e di potenza statistica sufficiente, che consenta di analizzare la sottopopolazione pertinente al fine di confermare l'efficacia di Symbioflor 2 nel trattamento della IBS in generale rispetto a sottotipi della malattia, quali IBS C e IBS D, genere, gravità della malattia, e affrontare la sostenibilità dell'efficacia per confermare l'efficacia di Symbioflor 2 nella IBS;

- prendendo in considerazione i dati di sicurezza disponibili sulla sperimentazione clinica e sull'esperienza post-immissione in commercio con Symbioflor 2, il CHMP è giunto alla conclusione che i rischi dimostrati fossero complessivamente bassi.

Parere del CHMP

Sulla base del riesame di tutti i dati disponibili nel quadro della presente procedura di cui all'articolo 31, il CHMP conclude che non esistano nuovi elementi dall'autorizzazione all'immissione in commercio di Symbioflor 2 (batteri *Escherichia coli* (cellule e autolisato)) e denominazioni associate, e pertanto resta invariata la precedente conclusione delle autorità nazionali competenti in merito a un rapporto rischi/benefici positivo. Il CHMP raccomanda di modificare le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) e, tenendo conto delle limitazioni dei dati di efficacia attualmente disponibili per Symbioflor2 nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile (IBS), è del parere che sia necessario condurre uno studio di efficacia post-autorizzazione. Pertanto, il CHMP raccomanda una variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.